

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Kritischer Kommentar zu den „Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®)“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Hans-Christoph Diener: Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Stefan H. Hohnloser: Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Med. Klinik III, Kardiologie

Zusammenfassung

Die AkdÄ hat im September 2012 die „Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®)“ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF) herausgegeben (www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) sind in Teilen nicht mit den Beurteilungen durch die AkdÄ einverstanden und kommentieren diese Empfehlungen im Folgenden kritisch:

1. Die Stellungnahme der AkdÄ berücksichtigt die aktuelle wissenschaftliche Evidenzlage nicht in vollem Umfang.
2. Die Stellungnahme der AkdÄ entspricht in Teilen nicht den Empfehlungen nationaler und internationaler Therapierichtlinien zum Thema Antikoagulation bei Vorhofflimmern, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der European Society of Cardiology (ESC), der American Heart Association (AHA), des American College of Chest Physicians (ACCP), der Canadian Cardiovascular Society (CCS) oder der Japanischen Gesellschaft für Kardiologie.
3. In der Aktualisierung der ESC-Leitlinien von August 2012 werden die neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) favorisiert, weil sie eine bessere Wirksamkeit und Sicherheit bieten und ihre Anwendung praktikabler als Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist (Camm et al. 2012). Demzufolge sollten die neuen oralen Antikoagulantien bei den meisten Patienten mit Vorhofflimmern anstelle von dosisangepasstem VKA (INR 2,0 – 3,0) eingesetzt werden. Bei der Wahl einer Substanz sollten Patientencharakteristika, Compliance und Verträglichkeit des Medikaments sowie Kostenüberlegungen in die Entscheidung berücksichtigt werden.
4. Die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) stellen in ihren aktuellen S3-Leitlinien von September 2012 zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults fest, dass die neuen oralen Antikoagulantien eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten darstellen und aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles bei Patienten mit Vorhofflimmern und nach akutem ischämischen Insult oder TIA zur Anwendung kommen sollten (S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Endres et al. 2012).

Kritikpunkte im Detail

„Zur Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei Vorhofflimmern werden Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt, deren Wirksamkeit gut belegt ist.“

In den 29 Primär- und Sekundärpräventionsstudien (N=29) für Warfarin bei VHF waren insgesamt 28.044 Patienten eingeschlossen, das heißt, es handelt sich hier um viele kleinere Einzelstudien (Hart et al, 2007). Diese vergleichen sich mit 18.113 Patienten der RE-LY-Studie, die Zulassungsstudie für Dabigatran, oder 14.264 Patienten in der ROCKET-AF-Studie, der Zulassungsstudie für Rivaroxaban. Für das dritte neue orale Antikoagulans Apixaban liegen sogar zwei Zulassungsstudien vor, die zusammen 23.799 Patienten umfassen. Somit liegen für die neuen Substanzen wesentlich umfangreichere und konsistentere Studiendaten vor. Mittlerweile existieren auch Post-Marketing-Daten für Dabigatran, die insgesamt 1,1 Millionen Patientenjahre umfassen.

„VKA interagieren mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln.“

Es muss erwähnt werden, dass VKA mit mindestens 50 anderen Arzneimitteln interagieren, darunter häufig verwendete Substanzen wie gängige Antibiotika, Schilddrüsenhormone, Metformin oder NSAR. Durch die VKA-bedingten Interaktionen mit zahlreichen Lebensmitteln wird die Lebensqualität der Patienten deutlich eingeschränkt.

„Mit Dabigatran (Pradaxa®), einem direkten Thrombininhibitor, und Rivaroxaban (Xarelto®), einem Hemmer von Faktor Xa, stehen 2 neue Arzneimittel in der Indikation Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei VHF zur Verfügung.“

Seit November 2012 steht mit dem Faktor Xa-Inhibitor Apixaban (Eliquis®) ein drittes Medikament zur Verfügung, dessen Studienlage bei der Abfassung der Stellungnahme der AKdÄ komplett publiziert und damit verfügbar war.

„Die neuen Antikoagulantien haben in randomisierten kontrollierten Studien im Vergleich zu dem VKA Warfarin gezeigt, dass sie in der Reduktion des kardioembolischen Schlaganfalls nicht schlechter (Rivaroxaban 20 mg und Dabigatran 2 x 110 mg) oder geringfügig besser (Dabigatran 2 x 150 mg) wirksam sind.“

Richtig ist die Darstellung der Non-Inferiority bezüglich Schlaganfallprävention für Rivaroxaban und die niedrige Dabigatran-Dosis. Dabigatran 2 x 150 mg dagegen führte zu einer statistisch hochsignifikanten Überlegenheit gegenüber dem VKA: HR 0,65 (95 % KI 0,52–0,81; $p < 0,0001$). Dies bedeutet eine Reduktion des Schlaganfallsrisikos um 35% relativ und 0,6% (1,11 %/Jahr vs. 1,71 %/Jahr unter Warfarin) absolut. Ferner zeigte Rivaroxaban sowohl in der „Safety as treated“- als auch in der „ITT-during treatment“-Population eine signifikante Überlegenheit mit jeweils einer relativen Risikoreduktion von 21 % vs. Warfarin. Es ist anzumerken, dass es sich hier nicht um einen Vergleich mit Placebo handelt, sondern mit Warfarin, welches bereits eine Reduktion von etwa 66 % der Schlaganfälle erreicht. Hier von einer „geringfügig besseren Wirkung“ zu sprechen, erscheint daher nicht adäquat. Darüber hinaus wurden intrakranielle Blutungen und tödliche Blutungen hochsignifikant für alle NOACs reduziert (und nicht „etwas seltener“, wie in den Empfehlungen der AkdÄ vermerkt wird). Eine relative Reduktion des Risikos für zerebrale Blutungen um mehr als 70 % ist ein bislang nicht für möglich gehaltenes Ergebnis. Angesichts der meistens desaströsen Folgen

dieser Erkrankung (Mortalität ca. 40–50 %) muss diese Überlegenheit der neuen oralen Antikoagulantien gegenüber den VKA besonders hervorgehoben werden. Gesundheitsökonomische Studien legen nahe, dass durch die Vermeidung dieser Komplikationen Einsparungen für das Gesundheitswesen möglich sind.

„Allerdings gibt es auch Kritik am Design der Studien. So wurde der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet durchgeführt.“

Der Vergleich der RE-LY-Studie und der ROCKET-AF Studie zeigt, dass die Verblindung in Studien mit Antikoagulantien ein potenzielles Risiko darstellt. In der ROCKET-Studie traten unverhältnismäßig zahlreiche Schlaganfälle im Übergang des verblindeten Studienteils zur offenen Weiterbehandlung auf. In der RE-LY-Studie wurden alle Endpunkte verblindet adjudiziert.

„... so dass die Studienergebnisse vermutlich nur eingeschränkt auf Patienten der täglichen Praxis übertragbar sind.“

In die Studien wurden Patienten aller Risikograde eingeschlossen, wie z.B. in der RE-LY-Studie die Aufteilung der Patienten nach CHADS₂-Score belegt: Jeweils ein Drittel der Patienten waren solche mit niedrigem, mittlerem oder hohem Schlaganfallsrisiko. Fast alle Patienten wiesen teilweise schwerwiegende kardiovaskuläre Begleiterkrankungen auf (die z.T. genau in Subgruppenanalysen untersucht wurden, wobei sich konsistente Ergebnisse belegen ließen). Bei der ROCKET-AF Studie wurden nur Patienten eingeschlossen mit einem CHADS₂-Score von mindestens 2 (Mittelwert etwa 3,5). Bei diesen Patienten wird eine Antikoagulation, außer beim Vorliegen von Kontraindikationen, zwingend empfohlen.

„Die Langzeitsicherheit von Dabigatran und Rivaroxaban kann aufgrund nicht vorliegender Daten bisher nicht beurteilt werden.“

Für Dabigatran liegen kontrollierte Studiendaten über ein mittleres Follow-up von 4,3 Jahren vor (RELY-ABLE Studie mit fast 6000 Patienten). Diese Untersuchungen belegen die konstant gute Effektivität und Sicherheit des Medikaments. Außerdem wurde von der FDA im Rahmen der Auswertung von großen Datenbanken von Krankenversicherungen in den USA mit mehreren 100.000 Patientenjahren festgestellt, dass es unter Dabigatran zu deutlich weniger Schlaganfällen und schwerwiegenden Blutungskomplikationen kam als unter Warfarin (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm). In den USA erhalten 90 % der Patienten die hohe Dosis von 2 x 150 mg Dabigatran.

„Ein spezifisches Antidot existiert bislang für keines der neuen oralen Antikoagulantien ...“

Auch für schwerwiegende akute Blutungskomplikationen unter Vitamin-K-Antagonisten steht kein direkt wirksames Antidot zur Verfügung. Im Fall einer akuten Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten werden PCC oder in Deutschland auch PPSB eingesetzt. Vitamin K benötigt viele Stunden, bis die Wirkung einsetzt. Die Zeit, bis zu der Vitamin K bei Vitamin-K-Antagonisten wirkt, ist identisch mit der Zeit, mit der die neuen Antikoagulantien ausgeschieden werden. Eine Auswertung der intrakraniellen Blutungen in der RE-LY-Studie zeigte eine identische Mortalität bei Patienten, die mit Warfarin behandelt (und mit Vitamin K substituiert) wurden, verglichen mit den Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden (Hart et al. 2012). Allerdings war die Zahl intrakranieller Blutungen unter

Dabigatran um 70–80% geringer als unter Warfarin. Für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind spezifische Antidote in Entwicklung. Es ist dabei anzumerken, dass Vitamin K trotz seiner Eigenschaft als spezifisches Antidot der Vitamin-K-Antagonisten einige Tage benötigt, um seine volle Wirkung zu entfalten. So wird im Fall einer akuten Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten neben allgemeinen symptomatischen Maßnahmen die Anwendung von einem unspezifischen, aber schnell wirksamen Antidot wie PCC oder PPSB bevorzugt.

Sicherheitshinweise für den behandelnden Arzt zur Anwendung von allen neuen oralen Antikoagulantien sind als Fachinformation sowie als Schulungsmaterial von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angeordnet und in Deutschland durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) freigegeben worden. In diesen Materialien finden sich für den Fall einer Blutung detaillierte Angaben über die Vorgehensweise. Abgesehen von der Gabe von Vitamin K, differieren sie nicht grundsätzlich von den Vorgaben bei Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten.

„... die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei VHF mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon gut zu behandeln sind, kein Vorteil aus einer Therapie mit Dabigatran oder Rivaroxaban. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, für die VKA keine Therapieoption sind.“

Versorgungsdaten aus Deutschland, Europa und den USA sowie Kanada belegen, dass eine Unterversorgung von Vorhofflimmer-Patienten mit einer Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten besteht. Ebenso ist die Güte der Therapie mit VKA in vielen Fällen völlig unzureichend (INR-Werte meistens außerhalb des Zielbereichs von 2,0–3,0). So zeigen z.B. die Daten der Charité in Berlin, dass lediglich 23 % der Patienten, die bei vorher bekanntem Vorhofflimmern einen Schlaganfall erlitten, eine Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten erhalten hatten. Von diesen zeigten lediglich 6,2 % therapeutische INR-Werte (Häusler et al., 2011).

„... die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen, da das resultierende Blutungsrisiko mangels Erfahrung nicht kalkulierbar ist.“

Die Ergebnisse der RE-LY-Studie (Eikelboom et al., 2011) zeigen, dass das Risiko schwerwiegender Blutungen höher ist, wenn Antikoagulantien mit ASS oder ASS plus Clopidogrel kombiniert werden. Die Analyse von Eikelboom zeigt aber, dass in dieser Situation die schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Dabigatran durchgehend seltener waren als bei Warfarin.

„Eine Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten bei INR im Zielbereich ist keine Indikation für eine Umstellung.“

Dies gilt nicht für Patienten mit intrakraniellen Blutungen. Das Risiko für intrakranielle Blutungen ist für alle neuen Antikoagulantien dramatisch reduziert. Außerdem führt z.B. Apixaban zu einer 31-prozentigen Risikoreduktion für jedwede schwerwiegende Blutungskomplikation.

Zu den auf Seite 12 bzw. der Tabelle auf Seite 24 genannten Kontraindikationen für Marcumar

Die Angabe, dass Niereninsuffizienz und schwere Lebererkrankungen relative Kontraindikationen seien, ist unzutreffend. Beides ist in den Fachinformationen (Stand: Dezember 2010) unter Kontraindikationen dokumentiert. Zudem gibt es einen Warnhinweis bezüglich schwerer Leberparenchymschäden bis hin zu Todesfällen.

Zur Kritik an der niedrigen TTR

Eine TTR ≥ 60 % ist in weiten Teilen Europas durchaus üblich

(<http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Documents/28-8-CTU/ARISTOTLE-presenter-Wallentin-slides.pdf>), insofern entsprechen die in den Studien beobachteten Werte der klinischen Realität. Überdies zeigen Subgruppenanalysen z.B. für RE-LY und ARISTOTLE eine konsistent bessere Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Warfarin unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung.

Literatur

- Endres M, Diener HC, Röther J. Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults. In: Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch C-W, Weller M (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Auflage 2012, Stuttgart, Thieme, pp 324-347.
- Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2012;33:2719-2747
- Guyatt GH, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67
- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;
- Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43(6):1511-7.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
- Häusler KG, et al. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke* 2011

Kontakt zu den Autoren

Prof. Dr. H.-C. Diener
Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen
E-Mail: hans.diener@uk-essen.de

Prof. Dr. S. Hohnloser
Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
Med. Klinik III, Kardiologie
E-Mail: hohnloser@em.uni-frankfurt.de

Interessenkonflikte der Autoren

Prof. Dr. H.-C. Diener hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daichii-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: Astra/Zeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und Sanofi-

Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Prof. Dr. S. Hohnloser hat als wissenschaftlicher Berater für Sanofi Aventis, Cardiome, BMS, BI, Johnson & Johnson und Pfizer fungiert und hierfür Honorare erhalten. Er hat Zuwendungen für wissenschaftliche Studien (Research Grants) von Sanofi Aventis und St. Jude Medical sowie Vortragshonorare von Sanofi Aventis, St. Jude Medical, Pfizer, BMS, Bayer, Medtronic und Boehringer Ingelheim erhalten.

Die Fachgesellschaften

Die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)** sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren mehr als 7300 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu verbessern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist die Bundeshauptstadt Berlin. www.dgn.org

Ziel der **Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)** ist es, die Forschung, klinische Versorgung und Fortbildung auf dem Gebiet der Schlaganfallmedizin zu fördern sowie Rahmenbedingungen für die Ausbildung in der Schlaganfallmedizin zu schaffen. Die DSG arbeitet eng mit Fachgesellschaften benachbarter Gebiete zusammen. Ihr Expertennetzwerk nutzt sie, um auch in Gesundheits- und Berufspolitik auf eine bessere Behandlung des Schlaganfalls Einfluss zu nehmen. Mit ihren Aktivitäten spricht die DSG alle Ärzte und Leistungserbringer im Gesundheitswesen an, die in die Versorgung von Schlaganfallpatienten eingebunden sind. www.dsg-info.de